Artificial vessel, with good polyurethane elasticity - is prepd. by melting heat-plastic polyurethane elastic body, spinning into fibre, breaking into filaments, and layering into seat form

Ί

Patent Assignee: KANEBO LTD

Patent Family											
Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type				
JP 62186864	A	19870815	JP 8629484	A	19860212	198738	В				
JP 94075594	B2	19940928	JP 8629484	A	19860212	199437					

Priority Applications (Number Kind Date): JP 8629484 A (19860212)

Patent Details							
Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes		
JP 62186864	A		7		;		
JP 94075594	B2		6	A61L-027/00	Based on patent JP 62186864		

Abstract:

JP 62186864 A

Prodn. of artificial vessel comprises the following. Heat-plastic polyurethane elastic body is melted and spun into fibre. The fibre is broken into filaments by high speed and high temp. air. The filament is layered into seat form and non-woven fabric of polyurethane elastic fibre is obtd. The non-woven fabric is formed into porous tube by heat forming. After the forming the inside of the tube is treated with low temp. plasma of fluorine cpd. and albumin is adsorbed to the plasma treated tube.

USE/ADVANTAGE - The artificial vessel has good properties of polyurethane elasticity. This vessel is made of the porous polyurethane, so biotissues are easily entered and held. The side of the vessel which contacts blood is treated with low-temp. plasma of fluorine cpd. and adsorbing albumin. So this vessel has a strong antithrombotic effect and is used for an artificial vessel of small caliber. The shaping property, strength, durability and antithrombotic effect of this vessel is improved compared with known artificial vessels. Organic solvents are not used, so this vessel is safe for human bodies.

0/0

Derwent World Patents Index

⑩ 日本国特許庁(JP)

①特許出願公開

⑫ 公 開 特 許 公 報 (A)

昭62 - 186864

⑤Int Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④公開 昭和62年(1987)8月15日

A 61 L 27/00

B-6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

の発明の名称 人工血管の製造方法

> 到特 願 昭61-29484

22出 願 昭61(1986)2月12日

防府市鐘紡町6番8-406 砂発 明 者 義 和 近 藤 ⑦発 明 者 小 川

吉 川

吹田市垂水町3丁目7番34号 康 弘

砂発 明 者 東京都墨田区墨田5丁目17番4号 鐘紡株式会社 の出 願 人

悦 雄

帲

1. 発明の名称

人工血管の製造方法

2.特許請求の範囲

- (1) 然可塑性ポリウレタン単性体を熔融紡糸後。 高速高温気体に随伴し細化して得られた実質 . 的に 迎続 したフィラメントをシート状に 腹層 して得られたポリウレタン弾性観維不鍛布を 芯棒に巻き付け、加熱成型し多孔性の管状体 とした後、眩瞀状体の少なくとも内面をファ 紫化合物の低温ガスアラズマ処理を施し、次 いでアルブミンを吸着させる事を特徴とする 人工血管の製造方法。
- (2) ポリウレタン弾性繊維の平均進径が30% クロン以下である特許請求の範囲第1項記載 の製造方法。
- (3) 加熱成型の温度が10~200℃である特 許請求の範囲第1項記収の製造方法。
- (4) プラズマ処理を施した質状体の内面をアル プミン木俗仪に投放することにより、アルブ

ミンを吸弱させる特許請求の範囲第1項記載 の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

奈良県北葛城郡当麻町南今市374番地

(磁築上の利用分野)

本発明は人工血管に関する。さらに静しくは内 面が特にすぐれた抗血栓性を有し、直径の小さい 部位にも使用可能な人工血管及びその製造方法に 関する。

(従来の技術)

人工血管に関する研究は今世紀の初頭より数多 くなされてきており、その収果としてポリエステ ル繊維の管状機綱物及び延伸ポリテトラフルオロ エチレンの多孔性チューブが実用化されている。 しかしこれらの実用段階にある人工血管はその通 用部位が内径 6 mm 以上の比較的太い動脈に限ら れており、これ以下の小動脈や静脈川については まだ充分な臨床成績をあげるに至っていない。そ の理由としては小蜘蛛の場合、小直径であるがゆ えに凝血が生じた場合閉塞しやすいこと、さらに 小動脈や静脈では血液温度が違いため凝血の成長 が遊く、閉塞しやすいことがあげられる。また、 現在実用化されている人工血管はすべてのものが 放終的には生体による偽内膜形成により抗血栓性 を獲得し、安定化されるものであるが、この場合 内皮の過形成による血管内隆の狭さくが発生し、 これが原凶となって閉塞することがある。これに は人工血管の傳遊、例えば新生内皮の保持能力が 低い場合に起こるとも考えられている。

上記の線な間別点を克服し、性能のすぐれた人工血管を開発しようとする試みが近年数多くなされている。なかでも、人工血管の材料をエラストマーに求めたもの、特にエラストマーのうちでもポリウレタンを用いたものが数多く提案されている。それらは大別すればエラストマーを繊維形態として用いるものと多孔体として使用するものとになる。

このうち戦雑形態として用いるものとしては、ポリウレタンよりなる戦雑形成塩合体を含有する 依体組成物を形成気的に訪れして繊維とし、かかる戦雅を形付き成形具上に捕捉して得た場質桶数

塩や他の水溶性物質等の遊孔剤をポリマー溶液に 起合し、付形後この無機塩を溶解除去することに より多孔化したり、ポリマーの良溶媒と貧溶媒の 臓機により激孔を生じさせ、多孔化するものであ る。

材及びその製法(特別的52-110977号公報)、上記成形具を改良した製法(特別的54-151675号公報)、版人工血管の力学的特性を生体血管と同一としたもの及びその製法(特別的59-11864号公報)及び節電気紡糸により得られる繊維構造物の一方の側と反対側で繊維形成置合体組成物を変化させたもの及びその製造方法(特別的60-190947号公報)がある。

さらに別の方法としては心棒上に職群材料を押し出しながら改心棒を回転させて巻きとり、多孔性チューブとする方法(特開昭 5 8 - 157465 号公報)、ポリマー溶液をノズルを通してスプレーすることにより単線群とし、これを心棒に巻きつけて管状人工血管とする方法(特別昭 5 9 - 181149 号公報)がある。

ポリマーを多孔化するものについても付替すれば (特開昭 5 7 - 1 5 0 9 5 4 号公報、特開昭 5 9 - 2 2 5 0 5 3 号公報、特開昭 6 0 - 2 2 5 4 号公報等) があるが、これらはいずれるポリマー 稍被を出発とするものであり、多孔化方法は無機

る事により、良好な血小板粘着能を示し、抗血栓材料として、すぐれたものが得られるものの、機械的強度、耐久性、抗血栓性の点で十分なものは出ていない。

(発明が解決しよりとする問題点)

上記提案の主たる目的は抗血栓性にすぐれた材料を用い、かつ力学的特性を生体血管に近似させることにより血栓形成を防止し、さらには多孔性とすることにより新生組織の侵入、保持を良くしようとするものである。

盤であるという問題点を有している。また、全体を抗血栓性材料とした場合抗血栓性がすぐれていれば、管壁に進通孔が存在する場合放進通孔からの補血が問題になる。

本発明の目的は上記の問題点を解決し、内面が すぐれた抗血栓性を有し、かつ外面よりの組織侵 入が容易で治ゆ安定化にすぐれるとともに、力学 的性質にもすぐれた小口径人口血管に応用可能な 人工血管を、一切裕媒を使用しない完全なドライ プロセスにより、安価で効率的に製造する方法を 提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明の方法は、熱可型性ポリウレタン弾性体を粉般紡糸後、高速温気体に随伴し細化して得られた実質的に建続したフィラメントをシート状に関して得られたポリウレタン弾性磁維不織和を芯体に巻き付け、加熱成型し多孔性の管状体をした後、数質状体の少なとも内面をファメ化合物の低温ガスプラズマ処理を施し、次いでアルフェンを吸者させる事を特徴とする。

いずれの方法においても、不統市はポリウレタン弾性職能自体の設合よりなるものであり、辞別、接着剤等は使用しない。従って、不純物、疳出物等が強めて少ない不敵布を得るなが出来る。

本発明方法において不成布を俯成するポリウレタン弾性機機の平均直径は、ポリウレタンの吐出 は、紡出速度、引張り速度等により任意に選択す

本発明方法に適用するポリウレタン塑性体は公 知の熱可塑性ポリウレタン弾性体であり、分子は 500~6000ポリオール、例えばジヒドロ キシポリエーテル。ジヒドロキシポリエステル、 ジヒドロキシシリコーン、およびこれらのブロッ ク共軍合体等と、分子数500以下の有機ジィソ シアネート、例えばp,p'ージフェニルメタンジ イソシアネート、トリレンジイソシアネート、ヘ キサメチレンジイソシアホート等と、調伸長用、 例えば水、ヒドラジン、ジアミン、グリコール専 との反応により得られるポリマーからなる。これ ちのポリマーのうち特に良好なものは、ポリオー ルとしてポリテトラメチレングリコールまたはポ リテトラメチレングリコールとシリコーンのプロ ック共産合体を用いたポリマーである。また有機 ジイソシアネートとしてはp, p'ージフェニルメ タンジイソシアネートが好通である。また、鎖伸 長剤としてはグリコールが好選で、1,4ープタ ンジオール、ピスヒドロキシエトキシベンゼン特 に好過である。

ることができるが、人工血管用としては平均直径は30ミクロン以下が好ましい。 更に好ましくは20ミクロン以下である。 繊維の直径が大きくなると人工血管の内壁の租度が大きくなり血栓が生成しやすくなる。

このようにして得られたポリウレタン弾性繊維不機布としては、目付10g/m²~50g/m²のものが好通である。目付が小さいと取扱いが困難となり、大きいと芯棒に揺きつけた端が段になりやすい。

管状体はポリウレタン弾性繊維不機和を芯棒に巻き付けて成型するが、成型する際に使用するが、破型する際に使用するに、なりないが、など、ではないでは、加熱はとコーティングした鉄棒、ファスを関係を引き抜くことが可能なのはポリウとを対したができる。他が生のないがある。他が生のないが、からにである。

成型に用いる加熱温度および時間はポリウレタン不販市が、互に接合して一体化させるために70~200℃が好ましく、より好ましくは90~180℃であり、特に100~150℃が好過である。このようにして得られる多孔性管状体は、ポリウレタン弾性繊維の不髄市が互に熱により強固に接合され一体化したものであり、管状体の内陸の直径及び内厚は心棒と型枠の寸法により変えることが出来る。

٠,

人工血管という観点からすれば管状体の内隆の 直径は2~40mm であるが、本発明の特徴を発 仰するには2~20mm、さらには3~15mm であることが好ましい。管状体の肉厚は0.1~5 mm、好ましくは0.2~3mm である。また本発 明の人工血管の多孔性は一定の肉厚の管状体に用 いる不緻布の質によって任意に調修する事が出来 る。

多孔性は一般には孔径分布と気孔率で扱わせるが、人工血管の場合透水率で設現するのが一般的であり、かつ実際的でもある。特に、本発明の多

フッ ※ 化合物の低温ガスプラズマによる重合膜の形成及び设面処理状態は実空度、出力、時間、モノマー流量等のいわゆるプラズマバラメータに依存する。一般にモノマー流量の増加、実空度の低下、及び直合時間の増加により重合膜の形成量は増大する。

ファ 実化合物はガス状でプラズマ反応器中へ導入する。 高端点の化合物については選当な加熱装

孔性臂状体のように繊維の構造体よりなる場合には透水率で扱わすのが好ましい。透水率とは120mmHg の圧力下で人工血管の管徳1 cm²当り1分間に通過する水鼓(mℓ)をいう。本発明においては、この透水率が300mℓ /分以下、好ましくは1500mℓ /分以下、さらに好ましくは500mℓ /分以下である。

雌により加熱・気化し導入する。導入するモノマ - の量はプラズマの発生状態、及び生成物の性状 に大きく形僻するものであり、通常10~4~10 Torr、好ましくは10⁻³~100 Torr、更に 好ましくは 5 × 1 0⁻²~ 5 × 1 0⁻¹ Torr である。 フッ条化合物の圧力が10-4 Torrより小さい場 合は、プラズマの発生が十分でなく、不識布表面 のプラズマ遺合膜の形成或いは设面改賞は十分で ない。又、10 Torr を越えるとプラズマ発生が 不安定であったり、又は焦合物の性状が十分でな いか、又は処理が不均一になり好ましくない。モ ノマーの導入と同時にモノマーを活性化するガス。 例えば窒素、アルゴン、ヘリウム等のガスの併用 も可能である。但し、モノマー及びこれらのガス の圧力が 1 0-4~ 1 0 Torr の 範囲となる 単が 好 ましい。

プラズマの出力は電極の単位面積当り、通常高々 3 W / cm²、好ましくは高々 2 W / cm²、更に好ましくは 0.0 5 ~ 1 W / cm²である。 3 W / cm²以上では、プラズマ国合版の架施度が大きくなり、

皮膜強度の低下や着色収いは返材である不穏市の 損傷がある。プラズマ重合時間は長い程十分な重 合膜の形成や投資ファ 然化処理が出来るが、反面 重合膜の栄備管度の増大やエッチング等による変 性、劣化が生じる為、通常 1 ~ 3 6 0 0 秒、好ま しくは 3 0 ~ 1 8 0 0 秒である。

わかる。

ファ 紫 系 化 合物 の 低 温 ガス プラズマ を 施 さ れた 不 級 布 は 極 め て ア ル ブ ミ ン の 選択 吸 着 性 に す ぐ れ て お り 。 ア ル ブ ミ ン 水 浴 液 に 短 時 間 没 没 す る だ け で 容 易 に そ の 姿 面 に ア ル ブ ミ ン 吸 着 層 を 形 成 で き る。

例えば、通常 0.00 1 %以上、好ましくは 0.01%以上、更に好ましくは 0.05%以上のアルブミン水裕液に 1~10分程度投液するだけで吸着は完結する。吸着温度は常温でよい。

アルブミン吸着ははプラズマ条件、アルブミン 吸着条件によって異なるが、不振布単位面積当り 通常 $1 \times 1 \ 0^{-8}$ g $/ \ cm^2$ 以上、好ましくは $1 \times 1 \ 0^{-6}$ g $/ \ cm^2$ 以上型に好ましくは $1 \times 1 \ 0^{-6}$ g $/ \ cm^2$ 以上である。吸着したアルブミンの量が $1 \times 1 \ 0^{-8}$ g $/ \ cm^2$ 未満では、抗血栓性への効果や生体細胞の付着、侵入及びそれによるすみやかな偽内膜形成への効果に乏しい。

一般にアルブミンを機先的に吸引する材料は優れた抗血栓性を示し、一方ァーグロブリンやフィ

C O 基等の官能基や二直結合、三直結合等合むものは、接触角或いは署色等の問題があり良好なプラズマ直合膜を形成しにくい。又、ファ製化合物中のファ黙含有率も高い方がよく、好ましくは5 0 %以上である。好遊なファ紫化合物としては、例えば C F 4、C 2 H 6、C 3 F 8、C 4 H 1 0、C 5 H 1 2、C 6 H 1 4 等のパーフルオロアルキル系化合物又はパーフルオロアルキル基よりなる環状化合物が挙げられる。

ファ紫系化合物のプラズマ 単合膜の組成・構造 は必ずしも定かではないが、重合膜の海利形解性 がない事、水に対する接触角が100°以上、好ま しくは105°以上である事、及びファ紫導入によ り特徴づけられるC-Fの吸収がIR或いは E8CA等で認められる事が特徴としてあげられる。

プラズマ塩台膜の厚さは、好ましくは50Å以上、更に好ましくは100Å以上であればよい。 電子顕敬鏡観察によると、高々10μm の厚さの 均一な膜を形成しており、本発明の不練布ではこれらの解放銀維の装面を薄い膜で被っている44が

ブリノーゲンを強く吸着する材料は抗血栓性に劣ることが知られている。またあらかじめアルブミンを材料に吸着しておくと、その材料の抗血栓性が向上するということも知られている。この理由は、アルブミンが制御を全く含まない蛋白質であるため血小板膜上の受容体と結合できず、血小板を活性化することが少ないためと推定されている。

本発明では、ファ絮化合物の低温ガスプラズマ処理を施した後アルブミンを吸着させた場合に比れるの吸着させた場合に比れるしく高まり、前述の抗血栓性効果を合物ので発力するものと思われる。またファ浆化合物のであるで変面であるため、血小板の粘着性が小さいのか血栓性効果に寄与しているものと推定される。

さらには、アルブミンが生体由来材料であることから本発明による人工血管を体内移植した場合、 生体細胞の付着や侵入がすみやかで、偽内膜形成が早期に行なわれることが期待される。

本指明のアルブミン吸型は従来のアルブミン吸

着のメカニズムとは異なると思われる。即ち、従 来のアルブミンの付着、固定の方法としては、化 学紹合による方法、又はイオン結合による方法或 いはヒドロケルにより包埋する方法があるが、ア ルブミンは共有結合又はイオン結合する事により、 アルブミンの生活性が変化し、抗血栓性の低下が・ ある。ヒドロゲル等ポリマーゲルの網目の中に封 じ込める方法では、アルブミンが水溶性かつ極め て小分子である為に簡単に外部へ形出し効果の特 紀性がない。これに対し、本発明のファ素化合物 プラズマ処理物のアルブミンの特異を吸着挙動の 原因は明らかでないが、ファ祭化合物プラズマ処 埋物の線水性とアルブミンの線水基の線水一線水 相互作用によるものであると思われる。他の付着 方法と異なる有利な点はアルブミンの固定に特定 の化学結合及びイオン結合を使わない為に、アル ブミンの生活性の変化がない事及びゲル等への包 **地固定と異なり付置力の持続性がある事である。** 特に設面吸避である為にアルブミンの使用量が従 米のものより極めて少なくてよく、又線水一線水

ものから、ほぼ完全に脳体を拡張して類円形を呈 し、完全に粘着したもの。

この場合、形態変化の少ないもの、即ち【型が多い程抗血栓性が良いといえる。

(寒瓶例)

以下、実施例を示し、本発明を更に詳細に説明 する。なお、水浴被中のアルブミン濃度は278 nm のUV吸光度より求めた。

安施例1

脱水した水酸 基価 1 0 2 のポリテトラメチレングリコール 5 3 2 5 部 (以下、部はすべて重量部を源味する。)と 1.4 ープタンジオール 2 2 0 部とをジャケット付のニーダーに仕込み、提押しながら充分に格解した後、8 5 ℃の温度に保ち、これに p , p'ージフェニルメタンジイソシアネート 1 9 8 5 部を加えて反応させた。

機押を続けると約30分で粉末状のポリウレタンが得られ、これを押出級によりベレット状に成形しジメチルホルムアミド中2.5℃で砌定した機度1g/100mℓの租対粘度が2.25のポリウ

結合である為に変性したアルブミンは脱落し、常に新しい変性していないアルブミンが付着した姿面が維持される事となり常に抗血栓性が与えられる。

抗血栓性の評価方法は数多く提案されているが、 本発明では血小板の粘着及び形態の観察を行った。

生理食塩水でリンスした試料上に雑組成犬の新鮮血より調製したPBPを滴下する。1分後PBPを除去し、生理食塩水で洗浄した後、グルタルアルデヒドにて室温固定、さらにアルコール脱水、臨界点乾燥を行った後、走査型電子顕微鋭により付着血小板数を観測すると同時に付着血小板の形態変化を観察する。形態変化は次の3つに分類する。

「型:正常の円盤形から球状化して3~4本の偽足を出したもの、材料表面への粘着が比較的弱い もの。

■型:数本以上の偽足を仲はして偽足の長さの半分まで薄い脚体を広げたもので強く粘剤したもの。
■型:偽足の長さの半分以上に薄い脚体を広げた

レタン単性体を得た。

このようにして得たポリウレタン弾性体のペレットを原料とし、1列に配列した直径 0.8 mm のノズルの両側に加熱気体の噴射用スリットを有する治験プロー紡糸装置を用い器融温度 2 3 3 °C、ノズル当り毎分 0.1 5 g の割合でポリマーを吐出し、200°Cに加熱した空気を 3.5 kg / cm²の E 力でスリットから噴射して 10 化した。 如化したフィラメントをノズル下方 2 5 cm に 設置した 3 0 メッシュの金網からなるコンペア上で 14 集 し、コーラーでは さんで引収り ホ 不を 待た。 この不 職 布は ポリウレタン弾性 戦 椎 のモノフィラ ド が 明 職 されて 散層して おり 法 合されていた。 この 不 職 布 は が リウレダ に ちった。

l 付 15g/m²

引张独力 0.12 kg / cm

破断仲度 520%

剛 軟 度 10 mm

フィラメント直径 5ミクロン

次いで、この不概布を直径 5 mm のファ 紫樹脂でコーティングした芯棒に描き付けた後、内径 7 mm の円筒状の型枠に入れ 1 5 0 ℃で 1 0 分間加熱成型した。芯棒を引き抜いてポリウレタンの多孔性の骨状体を得た。この管状体は不緩布が互に数固に接合され、一体化した構造であった。

続いて管状体の内面にCF4モノマーのガスを流し、外側に内面より若干圧力が高くなるようアルゴンガスの圧力は1mbarとした。13.56 MHzの高周波を30Wの出力で5分間印加し、筒状体の内面をファギ化合物の低温ガスプラズマ処理を行った。内面の水に対する接触角は117.6°であり良好な提水性を示した。

アルブミンの吸着は、 0.1%のアルブミン水溶液に世し、潜液を攪拌して行った。残液のアルブミン濃度より、吸着量を求めた。

吸滑通はプラズマ未処理のものが、 3.1 × 1 0⁻⁹ g / cm²であるのに対してプラズマ処理品は 1.2 × 1 0⁻⁸ g / cm²であった。

この音状体の遊水率を側定したところ380

学的に良好なポリウレタン弾性繊維上へファダ化台物プラズマ直合膜を形成させ、世にアルブランを改させたものである為に、材料の力学のカンを生かし、かつ材料の設面物性のみを抗力を生かしたものであり、従来の材料にあられた。力学的強度の疾病を大きく改良したものである。

出函人 遊 紡 株 式 会 在选择 カネボワ合機株式会社 m 6 / 分であった。さらに、本明 即各中に述べた 方法で抗血栓性の評価を行った結果を第1 表に示 す。第1 发より内面の抗血栓性が非常にすぐれて おり、人工血管として成過であることがわかった。

第 1 岁

	血小板の粘着、形態変化
プラズマ処型アルブミン吸着面	粘潜数 小、ほとんどが「型
プラズマ未処理非アルブミン吸着面	粘潜数 小、【型+【型

(発明の効果)